

## 原 著 論 文

## 心臓外科手術患者の唾液中ストレスバイオマーカーと疼痛の関係

**Relationship among stress biomarkers,  
subjective patient pain in the perioperative patients  
undergoing cardiovascular surgery.**井 上 正 隆 (Masataka Inoue)\*  
池 田 光 徳 (Mitsunori Ikeda)\*

田 中 眞貴子 (Makiko Tanaka)\*\*

## 要 約

本研究では、心臓血管手術を受ける患者を研究協力者にし、ストレスによる身体反応の生理学的指標であるバイオマーカーからクロモグラニン A (CgA) とコルチゾールを用い、またストレスの主観的指標として疼痛を用い、両者の関係を明らかにする。この結果をもとに、周手術期にある患者の看護における心理的側面、身体的側面の両方からの看護ケアの示唆を得る。

35名から研究協力を得、術前日、術前、術直後、術後2～3時間後、術後1日目から5日目の各測定ポイントで唾液を採取し、唾液中CgA濃度とコルチゾール濃度を測定した。また、術後2～3時間後から術後5日目の各測定ポイントで、主観的反応である疼痛レベルを測定した。

その結果、唾液中CgA濃度およびコルチゾールは、術後に急激に上昇し、術後2日目に術前日値まで低下した。疼痛スコアは、測定ポイント間での疼痛スコアに相関があり、特に術後2日目の疼痛スコアとそれ以降のスコアは、強い相関を示していた。唾液中ストレスバイオマーカーと主観的反応の関係性は、唾液中CgA濃度と疼痛スコアでは、CgAが先行して上昇し、それに遅れて患者が知覚する疼痛が出現した。一方、唾液中コルチゾール濃度は、疼痛スコアとの間に有意な相関を認めなかった。

これらのことから、周手術期の精神的ストレスの強さがCgAの上昇として現れ、精神的ストレスは周手術期患者の疼痛を増強したと考えられる。このため、特に術後経過日数の浅い時期に十分に疼痛に関する看護ケアを行うことは、その後の疼痛を和らげることに寄与すると示唆される。

## Abstract

**Objective:** In order to provide the best possible critical care nursing, it is important to clarify and assess the stress conditions in the perioperative patients. We studied the stress conditions of the perioperative patients undergoing cardiovascular surgery by measuring stress biomarkers in saliva and subjective patient responses.

**Materials and Methods:** We collected the data from 35 patients who underwent the cardiovascular surgery from November, 2013 to June, 2014. Saliva samples for the measurement of stress biomarkers were collected using Salivette, at the timing of one day before operation, just before operation, immediately after operation, at postoperative days 1, 2, 3, 4, and 5. The concentrations of chromogranin A (CgA) and cortisol in saliva were determined by enzyme immune assay. At the same timing of saliva collection, the data for subjective patient responses were collected. Subjective patient responses, including sense of pain were determined by using visual analog scale (VAS).

**Results:** Both CgA and cortisol increased dramatically after the operation. The increment returned to the basal levels on postoperative day 2. Preceding increment level of CgA but not cortisol correlated with following high VAS score of pain sensation.

**Discussion:** Salivary CgA and cortisol displayed different kinetics. Recent evidences suggest that salivary CgA reflects mental stress rather than physical one. Our observations provide the evidence that patients undergoing cardiovascular surgery are exposed to mental stress.

キーワード：クロモグラニンA ストレスバイオマーカー 唾液

\*高知県立大学看護学部

\*\*社会医療法人近森会近森病院看護部

## I. は じ め に

手術により患者は、心理的および身体的に大きな変化を体験する。この体験の中で特に疼痛は、心理的影響と身体的影響が複合して生じる不快な症状であり、看護師は心理的および身体的両面から患者を看護することが求められ、様々な実践がされている。

これらの取り組みの効果検証に視点を移した場合、クリティカルケア看護分野は、倫理的な課題を克服した上での研究デザインが必要であるため、臨床研究を実施するのが難しい分野ではある。ランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）等を用いた客観的に効果の検証を行っている研究としては、世界的にみてもRosen他（2013）が行ったがん患者に対する血管ポート留置術に関する研究があるのみである。

また、主観的变化と身体的変化を関連付けた研究にさらに視点を絞ると、十分に発展しているとは言い難い。さらに看護界をとりまく社会からの要請としては、心理社会面への看護のみならず、現状よりも疾患や治療分野の知識と技術を習得し、治療とケアの融合を図る必要性がある（南他.2011）。

このためには、看護師教育課程の充実および法整備とともに、治療、疾患および生理学的分野に関する学問的基盤の拡充が課題である。さらに、患者の心理的側面と生理学的変化を融合することに主眼をおいた研究が不可欠である。

そこでこれらの課題を達成するために我々が注目したのが、心理的影響を反映し、生理学的な反応として体内に放出される物質であるバイオマーカーの測定である。代表的なコルチゾールを用いた研究に関して、「コルチゾール」と「ストレス」をキーワードにして医中誌で検索すると1,051件の研究がなされている。現在の研究の動向としては、健康時のバイオマーカーの測定から徐々に病態での測定に移りつつある現状にあり、周手術期における研究は極めて少ない。そこで、本研究では非侵襲的に検体の採取が可能な唾液を用い、周手術期患者の身体的ストレス反応と主観的反応の関係を明らかにすることを目的に行った。

## II. 研 究 目 的

本研究は、心臓血管手術を受ける患者を研究協力者にし、周手術期におけるストレスによる身体反応の指標としてバイオマーカーを用い、またストレスの主観的指標として疼痛を用い、両者の関係を明らかにすることを目的とする。この結果をもとに、周手術期にある患者の看護における心理的側面、身体的側面の両方からの看護ケアの示唆を得る。

## III. リサーチクエスション

周手術期におけるバイオマーカーと疼痛の周手術期変動と両者の関係を明らかにする。

## IV. 研 究 方 法

### 1. 研究デザイン 前向き仮説検証型デザイン

### 2. 研究協力者

執刀医による手術操作、治療内容、療養環境によるバイアスを避けるために、2013年11月から2014年6月の間にA市内の単一施設で手術を受けた患者で、下記の基準を満たし、研究の説明に対して同意の得られたものを研究協力者とした。

#### 1) 包含基準

期間内に当該施設でCABG（coronary artery bypass graft）、弁置換術、大動脈人工血管置換術の予定手術を行う患者

#### 2) 除外基準

①60歳未満の者。②認知症の内服治療を受けている者。③日常的なコミュニケーションが、言語で行えない者。④緊急手術の者。⑤手術前から人工透析による治療を定期的に行っている者。⑥日常的に鎮痛目的で鎮痛剤を服用している者。⑦日常的に向精神薬を服用している者（睡眠薬は含まない）。

### 3) 必要研究協力者数の算定基準

ハインリッヒ・ハイネ大学デュッセルドルフ校の実験心理学研究所が開発したG\*power3を使用し、30件以上のデータが必要である結論を得た。

### 3. 測定方法の概要

本研究では、研究協力の同意が得られた研究協力者に対して、バイオマーカーを定量化するために唾液を採取し、自覚する疼痛を数値化するために質問紙を用いたデータ収集を以下の手順でおこなった。

### 4. 測定したバイオマーカー

#### 1) クロモグラニンA (以下CgA)

CgAは、SAM axis (Sympathetic-Adrenal-Medullary axis) の支配を受けて分泌されるバイオマーカーであり、内分泌・神経系に広く分布し、特に副腎髄質と下垂体において高濃度で検出される。ストレスに関係するバイオマーカーとして注目すべきことは、CgAがカテコラミン類と共存し、共放出されることである。これにより、血中のカテコラミン類の分泌を反映することから、交感神経-副腎系の活動を示す指標とすることができ、血中CgA免疫活性の測定が極めて重要になっている。

一方、CgAは顎下腺導管部に存在し、自律神経刺激により唾液中に放出されることが明らかになり、唾液CgAは精神的ストレスの新しい指標として注目されている。また、CgAは、精神的ストレス負荷時には、コルチゾールよりも先行して上昇し、ストレス解除後には早期に減少する (中根.1999) とも報告されている。

#### 2) コルチゾール

コルチゾールは、副腎皮質から分泌される副腎皮質ホルモンの中で、糖質コルチコイドの一種である。コルチゾールは日内変動を示し、一般的に朝は高く、午後になると低い値を示す (Schulz P et.al 1998) (Lundberg U et.al 2002)。精神的ストレスに対しては、仕事に関するストレスに対して反応がある (Steptoe A他2000) とするものや性差があったともされている (Kunz-Ebrecht SR et.al 2004)。一方、Friesら (2005)

(Rohleder N et.al 2004) は、心的外傷後ストレス障害患者では、コルチゾールが低くなると報告しており、ストレスの強度や暴露時期により分泌量が変化することが示唆される。また、血中コルチゾール値は、唾液中コルチゾール値と高い相関があり (井澤他.2007)、侵襲を伴わない検査法として有用である (池田他.2015)。

### 5. 測定方法

#### 1) 唾液サンプルの採取方法

唾液サンプルの収集は、①手術前日 (主に同意の説明直後)、②手術の直前と直後、③手術後2～3時間後、④手術後1日目～5日目の合計9地点で下記の手順を順守して研究協力施設の医師もしくは看護師が行った。なお研究実施に際し、検体を採取する医師と看護師には実際に研究で用いたものと同じ物品を用いて説明を行った。

##### (1) 事前準備

術前日と手術後1日目～5日目の唾液の採取は、毎日の決まった時間 (16～18時頃) に行い、飲食による唾液成分の変化を避けるため、飲食後1時間以上経過してから採取を行い、採取前に確認した。また30分以内に穿刺を伴う採血、痰等の吸引など侵襲的治療や看護ケアが行われていない時に行った。

##### (2) 採取方法

長さ25mm、口径10mmのスワブ (Salimetrics社製Oral Swab) を舌下に挿入し、2分程度留置し、スワブを取り出し、容器 (Salimetrics社製Cryo vialポリプロピレン製チューブ) に収納した。誤嚥の危険性のある場合などは、協力施設職員の判断によって採取を中断した。

#### 2) 疼 痛

スケールは、直線を11段階に区切り、左端に「全く痛くない」、右端に「想像できる最高の痛み」、中心に「動かなければ痛くはない」と示した。スケールが書かれた用紙を研究協力者に渡し、協力施設職員が「今の痛みは、0から10のどの程度ですか」と聞き指示してもらい、回答内容を用紙に記入した。なお、上記の質問が難しい場合もあるので、研究のオリエンテーション時に研究協力者へ説明した。スコア化は、上

記の11段階の間を加え、21段階で行った。疼痛は、手術後2～3時間後と手術後1日目～5日目に唾液と同じタイミングで測定した。これらの測定方法は、井上ら（2013）が行った研究をもとに、意識が不鮮明な状況も予測され、また分析データ数が数十件程度であることが多いクリティカルケア看護学分野の研究で研究協力者の負担を少なくしつつも測定データの検出力を上げることが考慮して設定した。

## 6. データ分析方法

### 1) 唾液中ストレスバイオマーカー

収集した唾液検体は、採取後直ちに協力施設内の冷蔵庫で保管し、2時間以内に研究者所属施設に持ち帰り、-20℃以下で凍結保存した。

分析時は、冷凍保管していた採取スピッツを室温で2時間解凍し、3,000rpmで遠心分離を行い、上清をピペットで回収した。分離した検体を酵素免疫測定法（EIA：enzyme immunometric assay）を用いた市販のキットを使用し、添付文書の手順に基づき分析した。CgAは、YK070 Human Chromogranin A EIA Kit (Yamaihara Institute Inc.)、コルチゾールは、Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit (Salimetrics) をそれぞれ使用した。両バイオマーカーともに Thermo Scientific 社製 Multiskan FC にて 490nm の吸光度を測定した。測定は、2 ウェルを用いて行い、その平均値を分析データとして用いた。研究協力者10人分の分析が終了した時点で平均値と標準偏差を算出し、測定された値が3標準偏差以上外れている場合は、再度分析を行い、測定に誤りがないか確認した。

### 2) 統計分析手法

記述統計を算出し、データ収集状況、基礎情報と併せてデータのクレンジングを行った。次に、リサーチクエスションをもとに、Wilcoxon の符号付順位検定、Spearman の順位相関分析を行った。統計分析には、IBM SPSS Statistics Version 19を用いた。多重比較を行う際は、対馬（2007）が説明する Bonferroni の不等式に基づく多重比較法に従い、検定ごとに有意水準を調整した。

## V. 倫理的配慮

本研究は、生体物質である唾液を本来の治療行為に関係無く研究協力者より採取するので、介入研究にあたる。このため、本研究はヘルシンキ宣言とそれに基づく厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、下記のように研究計画を策定するとともに実施した。研究実施に際しては、高知県立大学看護研究倫理審査委員会、研究協力施設の倫理委員会を受審し、研究実施の許可を得た。

本研究が持つ研究実施上の大きな倫理的課題として、自由意思の尊重、本人の意思表示ができない状況での権利擁護と個人情報保護があり、以下のような措置を講じた。

### 1. 自由意思の尊重

研究協力に関する同意確認のタイミングは、手術に関するインフォームド・コンセントが終わり、医師が研究の説明を聞く意思があるかを確認し、その意思がある者に対して、主治医等の退席後に研究者から研究の目的及び内容に関する説明を行い、研究参加の意思を確認した。なお、協力施設から回収した検体は、連結不可能匿名化されているので、研究協力中止の申し出時期は、最終データ収集後1週間程度とした。

### 2. 本人の意思表示ができない状況での権利擁護

本研究では、術直後等に自己で意思表示ができない状況での検体採取が想定された。このため、この時期の研究協力者の意思を代理するものとして、家族等の手術のインフォームド・コンセント時に説明を受けた者を研究協力者代理人とした。また、研究協力者代理人による意思確認を行ってよいかを研究協力者本人に了解を得た。

### 3. 個人情報保護

本研究で使用するデータは、すべて匿名化した条件で収集した。研究協力者の取り違いを防止するために研究協力施設内では、唾液の採取に用いる容器や調査票はカルテとともに保管し、個人の特定が可能な照合票を作成した。本研究



で使用するデータを研究協力施設外に持ち出す場合は、連結不可能匿名化した状態で持ち出し、データ収集が終了した時点で、研究協力施設内にある照合表を破棄した。唾液サンプルは、サンプル採取時のスピッツから無記名の容器に移し、医療廃棄物として破棄した。

## VI. 結 果

### 1. 研究協力者の概要

研究協力候補者に研究の目的等を倫理的配慮に従い説明し、43名から同意を得た。研究期間中に8名の研究協力者から途中中断の申し入れがありデータを破棄した。最終的に35名からデータ提供を得、すべてのデータを研究に使用した。唾液検体は、合計274検体を採取した。CgAは129件、コルチゾールは140件のEIA分析が可能であった。

研究協力者の概要を表1に示した。患者の平均年齢は、74.54±8.83歳であった。性別は、男性23名、女性12名であった。手術対象となった疾患の内容は、弁置換術もしくは弁形成術15件、大動脈置換術2件、冠動脈バイパス移植術(coronary artery bypass grafting、CABG)13件であった。複合手術は5件で、弁形成術とCABGが4件、大動脈置換術とCABGが1件であった。

表1 研究協力者の概要

|             | 平均値    | 中央値    | 標準偏差   | 度数 |
|-------------|--------|--------|--------|----|
| 年齢(歳)       | 74.54  | 77.00  | 8.84   | 35 |
| NYHA        | 2.30   | 2.00   | 0.56   | 23 |
| EF(%)       | 60.63  | 65.50  | 11.89  | 32 |
| Japan Score | 7.77   | 1.90   | 25.06  | 26 |
| Euro Score  | 4.82   | 1.86   | 12.09  | 33 |
| 麻酔時間(分)     | 336.82 | 316.50 | 91.32  | 34 |
| 手術時間(分)     | 264.75 | 243.50 | 85.70  | 34 |
| 人工心肺装着時間(分) | 122.99 | 116.00 | 41.82  | 31 |
| 心停止時間(分)    | 89.19  | 84.00  | 32.79  | 31 |
| 術中水分出納(ml)  | 430.58 | 245.00 | 985.03 | 32 |

### 2. 唾液中バイオマーカーのデータクレンジング

EIAキットを用い分析し、数値データ化したCgA濃度とコルチゾール濃度の平均と標準偏差を算出した。データクレンジングの基準を±3標準偏差に設定し統計学的外れ値を算出した。各データと照合し、該当するデータを抽出した。その結果、CgAでは術直後に1件、術後3日目に1件、術後4日目に1件、コルチゾールでは、術前に1件、術後2日目に1件、術後2日目に1件をそれぞれ認めた。しかし、両バイオマーカーの基準値および周手術期変動が明らかになっていないので、研究目的を鑑み、真の外れ値とはせず、すべてのデータを分析に用いた。

### 3. 唾液中バイオマーカーの周手術期変動

#### 1) 唾液中CgA濃度と研究協力者の背景情報および手術情報の関係

唾液中CgA濃度と研究協力者の背景情報および手術情報の関係を表2に示した。この結果、本研究では術中に使用したアドレナリンをはじめ、研究協力者の背景情報および手術情報と唾液中CgA濃度には、有意な相関は無かった。

#### 2) CgA濃度の周手術期変動

既述の手術前日から術後5日目の6ポイントのCgA濃度の平均値変動に表した(図1)。CgAの唾液中濃度は術後急激に上昇し、術後1日目から下降し、術後2日に術前と同程度の水準に戻る変化を示した。しかし、ケースによっては術後に再上昇を示すものもあった。

#### 3) コルチゾールの周手術期変動

CgAと同様にコルチゾール濃度の平均値変動を図2に示した。コルチゾール濃度も術後急激に上昇し、術後1日目から下降し、術後3日に術前と同水準に戻る変化を示した。この変化は、CgAと類似したものであった。また同様にケースによっては術後に再上昇を示すものもあった。術前日と術後1日目、術後2日目には、統計的に有意な差を認めた。一方、術後3日目以降には有意な差は無かった。

表2 唾液中CgA濃度と研究協力者の背景情報および手術情報の関係

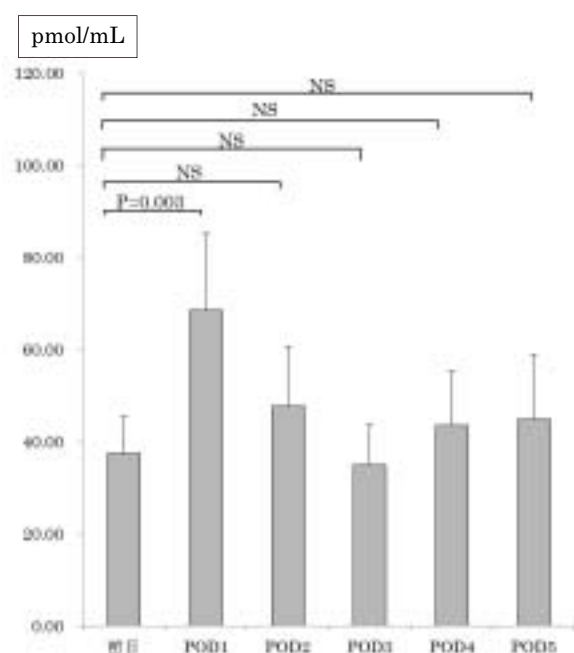
|             | CgA   |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | 前日    | 術前    | 術後    | 術後2h  | POD1  | POD2  | POD3  | POD4  | POD5  |
| 年齢          | 0.26  | 0.95  | 0.15  | 0.29  | 0.10  | 0.17  | -0.12 | 0.08  | -0.13 |
| NYHA        | -0.39 | -1.00 | -0.71 | 0.00  | -0.61 | -0.10 | -0.42 | -0.65 | -0.60 |
| Japan Score | 0.14  | -0.20 | 0.03  | -0.80 | -0.26 | -0.37 | -0.22 | -0.07 | -0.35 |
| Euro Score  | -0.01 | -0.40 | -0.49 | -0.26 | -0.28 | 0.01  | -0.19 | -0.08 | -0.22 |
| 麻酔時間        | 0.05  | -0.40 | -0.14 | -0.09 | 0.32  | 0.04  | 0.06  | 0.06  | -0.05 |
| 手術時間        | 0.00  | -0.40 | -0.37 | -0.09 | 0.40  | 0.05  | 0.04  | -0.01 | -0.06 |
| 人工心肺装着時間    | -0.03 | -0.50 | -0.50 | 0.20  | 0.04  | 0.17  | -0.06 | -0.17 | -0.18 |
| 心停止時間       | -0.18 | -0.50 | -0.10 | 0.50  | 0.23  | 0.14  | -0.03 | -0.17 | -0.12 |
| ノルアドレナリン    | -0.48 | 0.50  | 0.50  | 0.50  | 0.43  | 0.00  | -0.27 | -0.18 | -0.18 |
| 術中水分出納      | -0.08 | -0.40 | -0.43 | -0.43 | -0.10 | 0.11  | 0.14  | 0.00  | -0.30 |
| ICU脱出       | 0.05  | -0.26 | 0.38  | 0.83  | 0.13  | 0.42  | -0.13 | 0.11  | 0.23  |

Spearmanの順位相関分析

数値は、相関係数rs

POD: postoperative day

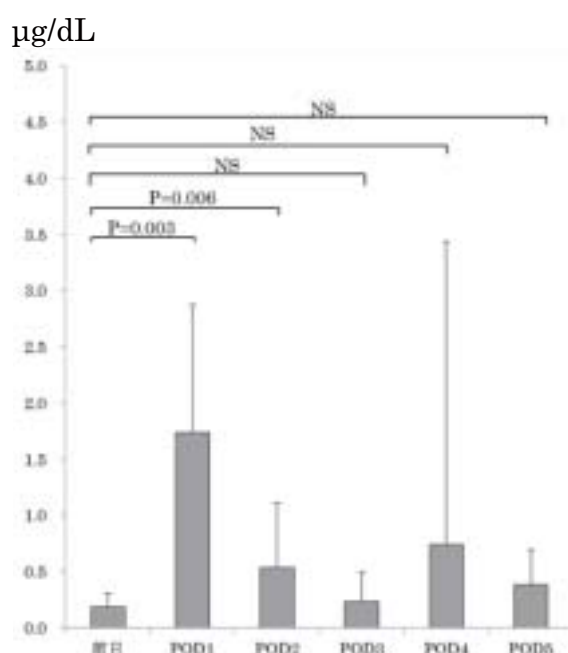
\*: p < 0.05



Wilcoxonの符号付順位検定

NS: not significant POD: postoperative day

図1 唾液中CgA濃度の各測定ポイントと術前日の比較



Wilcoxonの符号付順位検定

NS: not significant POD: postoperative day

図2 唾液中コルチゾール濃度の各測定ポイントと術前日の比較

#### 4) 周手術期のCgA濃度の変動とコルチゾール濃度の変動の関係

周手術期のCgA濃度変動とコルチゾール濃度変動の関係を明らかにするためにSpearmanの順位相関分析を行った(表3)。結果、周手術期のCgA濃度の変動とコルチゾール濃度の変動には、有意な相関関係はなかった。

### 4. 疼痛スコア周手術期変動

#### 1) 疼痛スコアの周手術期変動

疼痛スコアは、術後2～3時間に平均値の最

高値を示した。使用した尺度は、5点を【動かなければ痛くない】としたので、すべての測定時点で、平均値は自発痛が無い程度を示した。

平均点の傾向は、術後2～3時間から術後5日目にかけて緩やかに低下を示し、術後5日目では、術後2～3時間に比べ2ポイント低下する傾向にあった。その中で、術後3日目にわずかな上昇を認め、この時点が最も標準偏差が高い測定ポイントであった。

## 2) 疼痛スコアの測定ポイント間での得点比較

術後経過日数による疼痛スコアの変化を調べるために、術後2～3時間と術後1日目、術後1日目と術後2日目のように隣接する測定ポイント間の差の検定をWilcoxonの符号付順位検定で比較した（図3）。この結果時系列に解釈すると、術後2～3時間目と術後1日目には、有意な差を認めなかった。術後1日目と2日目には有意な差があり、その後2日目以降は有意な差を認めなかった。

## 3) 疼痛スコアの測定ポイント間の関係性

疼痛スコアの術後経過に伴う測定ポイント間の関係性を明らかにするためにそれぞれの測定ポイントの関係性をSpearmanの順位相関分析を行った（表4）。結果、術後1日目の疼痛スコアは、術後2日目、3日目、5日目の疼痛スコアと有意な相関を認めた。また、術後2日目の疼痛スコアは、術後3日目、4日目、5日目と強い相関を認めた。さらに、術後3日目と4日目、5日目にも相関を認めた。同様に術後4日目と5日目にも相関を認めた。特に術後2日目の疼痛スコアとそれ以降のスコアは、強い相関を示しているのが特徴である。

表3 唾液中CgA濃度と唾液中コルチゾール濃度の関係

|        |      | CgA   |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        |      | 前日    | 術前    | 術後    | 術後2h  | POD1  | POD2  | POD3  | POD4  | POD5  |
| コルチゾール | 前日   | 0.08  | 0.50  | 0.31  | −0.40 | 0.16  | 0.10  | −0.05 | −0.30 | −0.32 |
|        | POD1 | 0.02  |       | 0.30  | −0.50 | 0.25  | −0.32 | 0.00  | 0.02  | 0.43  |
|        | POD2 | −0.10 |       | 0.20  | −0.20 | −0.04 | 0.52  | 0.28  | 0.40  | 0.39  |
|        | POD3 | −0.07 |       | −0.49 | −0.20 | −0.44 | 0.32  | −0.20 | −0.18 | 0.04  |
|        | POD4 | −0.02 | −0.50 | −0.20 | 0.10  | 0.18  | −0.27 | −0.40 | −0.41 | −0.11 |
|        | POD5 | 0.16  |       | 0.40  | 0.50  | 0.43  | 0.42  | −0.24 | −0.26 | 0.06  |

Spearmanの順位相関分析

数値は、相関係数rs

POD: postoperative day

\*: p &lt; 0.05

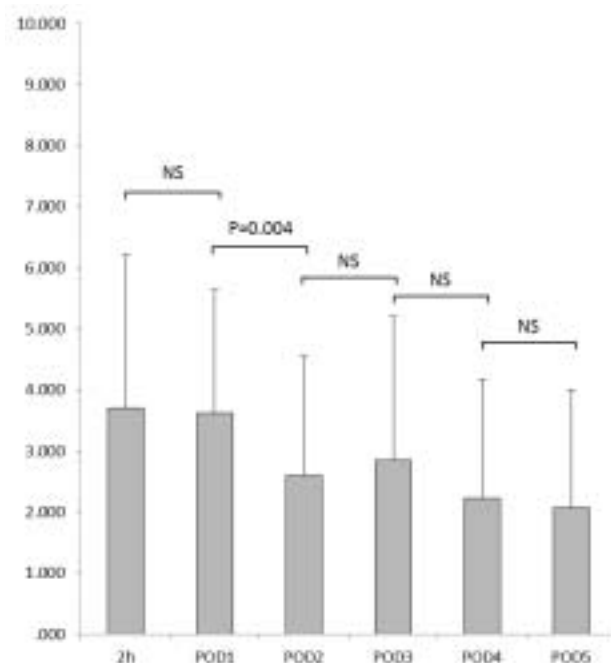


図3 疼痛スコア平均の測定ポイント間での得点比較

表4 疼痛スコアの測定ポイント間の関係性

|                 |      | 疼痛         |        |                        |        |           |  |  |
|-----------------|------|------------|--------|------------------------|--------|-----------|--|--|
|                 |      | 2h         | POD1   | POD2                   | POD3   | POD4      |  |  |
| 疼痛              | POD2 | 0.14       | 0.61 * |                        |        |           |  |  |
|                 | POD3 | 0.21       | 0.41 * | 0.82 *                 |        |           |  |  |
|                 | POD4 | 0.16       | 0.39   | 0.78 *                 | 0.69 * |           |  |  |
|                 | POD5 | -0.24      | 0.46 * | 0.69 *                 | 0.65 * | 0.68 *    |  |  |
| Spearmanの順位相関分析 |      | 数値は、相関係数rs |        | POD: postoperative day |        | *: p<0.05 |  |  |

## 5. ストレスバイオマーカーと疼痛スコアの関係

### 1) CgAと疼痛スコアの関係

唾液中CgA濃度と疼痛スコアの関係性を調べるために、各測定ポイント間でSpearmanの順位相関分析を行った(表5)。この結果、術後1日目のCgA濃度と術後1日目の疼痛スコアなど同じ測定ポイント間での統計的に有意な相関は、認めなかった。術後1日目のCgAと術後2日目の疼痛スコア、術後2日目のCgAと術後3日目の疼痛スコアにそれぞれ相関を認め、CgA濃度が翌日の疼痛スコアに相関を示す現象を認めた。

また、術直後のCgA濃度が術後2日目の疼痛スコアと相関を示し、本分析で最も高い相関係数であるrs=0.89を認めた。一方、疼痛スコアが未来のCgA濃度に相関を認める組み合わせはなかった。

### 2) コルチゾールと疼痛スコアの関係

コルチゾール濃度と疼痛スコアの関係性を調べるために、各測定ポイント間でSpearmanの順位相関分析を行った。この結果、どの組み合わせも有意な相関を認めなかった。(表6)

表5 唾液中CgA濃度と疼痛VASスコアの相関関係

|                        |      |       |      |       | CgA        |      |       |       |       |                        |      |             |      |
|------------------------|------|-------|------|-------|------------|------|-------|-------|-------|------------------------|------|-------------|------|
|                        |      |       |      |       | 前日         | 術前   | 術後    | 術後2h  | POD1  | POD2                   | POD3 | POD4        | POD5 |
| 疼痛                     | 術後2h | -0.05 | 1.00 | 0.80  | -0.58      | 0.30 | 0.17  | -0.24 | -0.62 | -0.32                  |      |             |      |
|                        | POD1 | -0.03 | 0.64 | -0.34 | 0.22       | 0.04 | 0.38  | -0.29 | 0.07  | -0.11                  |      |             |      |
|                        | POD2 | -0.19 | 0.97 | 0.89  | 0.48       | 0.70 | 0.10  | 0.24  | 0.28  | -0.17                  |      |             |      |
|                        | POD3 | -0.09 | 0.70 | 0.61  | 0.50       | 0.32 | 0.64  | 0.49  | 0.30  | 0.27                   |      |             |      |
|                        | POD4 | -0.30 | 1.00 | 0.41  | 0.25       | 0.27 | 0.15  | 0.33  | 0.21  | 0.23                   |      |             |      |
|                        | POD5 | -0.29 | 1.00 | 0.85  | 0.57       | 0.06 | -0.05 | -0.40 | 0.10  | 0.19                   |      |             |      |
| Spearmanの順位相関分析        |      |       |      |       | 数値は、相関係数rs |      |       |       |       | POD: postoperative day |      | *: p < 0.05 |      |
| グレーは、同じタイミングでのデータ収集を示す |      |       |      |       |            |      |       |       |       |                        |      |             |      |

表6 唾液中コルチゾール濃度と疼痛スコアの相関関係

|                        |      | コルチゾール     |       |       |      |                        |       |           |       |       |
|------------------------|------|------------|-------|-------|------|------------------------|-------|-----------|-------|-------|
|                        |      | 前日         | 術前    | 術後    | 術後2h | POD1                   | POD2  | POD3      | POD4  | POD5  |
| 疼痛                     | 術後2h | -0.05      | -0.77 |       |      | -0.24                  | 0.21  | 0.23      | 0.09  | 0.11  |
|                        | POD1 | -0.27      |       |       |      | 0.17                   | 0.02  | 0.20      | 0.09  | -0.08 |
|                        | POD2 | -0.13      | 0.34  | -0.50 |      | 0.56                   | 0.18  | 0.04      | -0.14 | -0.05 |
|                        | POD3 | -0.43      | 0.22  |       |      | 0.80                   | 0.24  | 0.36      | 0.24  | -0.16 |
|                        | POD4 | -0.19      | 1.00  |       |      | 0.28                   | -0.11 | 0.25      | 0.21  | -0.10 |
|                        | POD5 |            |       |       |      |                        |       |           |       |       |
| Spearmanの順位相関分析        |      | 数値は、相関係数rs |       |       |      | POD: postoperative day |       | *: p<0.05 |       |       |
| グレーは、同じタイミングでのデータ収集を示す |      |            |       |       |      |                        |       |           |       |       |



## Ⅶ. 考 察

### 1. ストレスバイオマーカー群の変動

#### 1) 周手術期におけるCgAの変動

唾液中CgA濃度の周手術期における変動は、手術によって急激に上昇し、術直後から下降し、術後3日に術前と同程度の水準に戻る経過を示した。ケース個別の変動に注目すると、術後2日目以降に再上昇するものがあり、CgA平均の標準偏差が術後4日目および3日目よりも高値をとり、ケースによってCgAが再上昇する現象を裏付けるものであった。このため、術後2日目以降に再上昇するものがあり、CgA平均の標準偏差が術後4日目および3日目よりも高値をとり、ケースによってCgAが再上昇する現象を裏付けるものであった。このため、術後2日目に患者の個別性がより顕著に出てくることが考えられる。

また、術前のCgAは、手術を経て術直後から術後4日目に有意な正の相関を認めた。このことは、術前にCgAが高い患者は、術後においてもしばらく高い傾向にあることを示す。唾液中のCgAは、心理的ストレスに特異的に反応する(中根, 1999)ので、術前の心理的ストレスが、術後のストレス状態に影響を与えていると言える。また、唾液中CgA濃度と質問紙を用いた心理的ストレス測定との関連に関し、小木ら(2012)が恐怖感情に対する反応を報告している。これによると、恐怖感情を与える介入によって、唾液中CgA濃度と状態一特性不安尺度(STAI)、気分プロフィール検査(POMS)がそれぞれ上昇したとしていることから、術前の手術などに対する恐怖や不安感情が、術後のストレス状態に影響を与えていることが示唆される。

周手術期の不安に関しては、術前が手術後よりも高い(長澤他, 2002)(篠原他, 2002)(斎藤他, 2005)とされている。岡本(2010)は、手術に臨む患者の心理を「手術に直面する患者は、死に対する恐怖や、身体が傷つけられることによって生じる痛みへの不安など、さまざまな心理的ストレスを感じている」とし、術前の不安が術後にも影響を与えることが、本研究結果によって生理学的に裏付けが与えられると考える。

一方、本研究では術中に使用したアドレナリ

ンと唾液中CgA濃度には、有意な相関は無く、O'Connorら(1991)や中根(1999)が述べるように血液中のカテコラミン濃度と唾液中CgA濃度とは連動しないことが示唆された。また、本研究での唾液中CgA濃度の変動は、治療上使用されるカテコラミン系薬剤の影響を受けてはいないと考えた。

#### 2) 周手術期におけるコルチゾールの変動

コルチゾールの周手術期変動は、CgAと同様に術後急激に上昇し、術後1日目から下降し、術後3日に術前と同水準に戻る経過を示した。この変化は、CgAと類似したものであった。また同様にケースによっては術後に再上昇を示すものもあった。さらに、術前日と術後の測定ポイント間の比較では、術後3日目に術前のコルチゾールレベルに回復しており、この変動は、唾液中CgAと同様であった。一方、術前のコルチゾール濃度は、術後の各測定ポイントとの間に有意な相関関係を認めず、CgAとは対照的であった。

#### 3) CgAとコルチゾールの関係

CgAとコルチゾールの周手術期における関係は、どの測定ポイント間でも統計的に有意な相関は認めず、それぞれの唾液中濃度は、独立して変動していると言える。

侵襲を伴う状況下で唾液中のCgAとコルチゾール濃度の両方を測定している研究は、Leeら(2011)が、入院中の小児患者を対象に静脈穿刺の前後と60分後に唾液中のCgAとコルチゾールの測定を行う研究を行っている。研究の結果、唾液中のCgAは穿刺直後に上昇し、60分後に低下したのに対し、コルチゾールは3つの測定ポイント間に有意な差が無く、本研究と同様に唾液中CgAとコルチゾールは、別々の変動を示していた。

### 2. 疼痛スコアの術後日数による変動

疼痛スコアは、術後2～3時間に平均値の最高値を示したが、平均点はすべての測定ポイントで、5点以下であり、5点を【動かなければ痛くない】としたので、自発痛が無い程度と解釈できる。平均点の変動は、術後2～3時間か

ら術後5日目にかけて緩やかに低下を示し、術後5日目では、術後2～3時間に比べ2ポイント低下する傾向にあったが、術後3日目にわずかな上昇を認めた。標準偏差は、この時点が最も高い測定ポイントであり、唾液中CgAと同様に患者の個別性が出る時期と考えられる。

一方、疼痛スコアが、他の測定ポイントのスコアに影響を与えるかについては、特に術後2日目の疼痛スコアとそれ以降のスコアは、強い相関を示しているのが特徴であった。これらのことから、術後早期に強い疼痛を感じる患者は、その後も疼痛を訴え続ける傾向にあることがわかる。本研究実施施設では、バイタルサインに異常が認められなければ、手術当日から立位と歩行のリハビリテーションプログラムを行い、術後1日目からは身体的な問題が無ければ、全例で歩行を行っていた。また、術後1日目から2日目で持続鎮痛剤が除去される場合が多かったが、持続鎮痛剤が無くなりリハビリテーションが本格化する中で、疼痛を感じると、その後も持続して疼痛を感じることが窺えた。石田(1983)が指摘するように、疼痛はリハビリテーションの大きな阻害因子であるが、日本心臓リハビリテーション協会が示すように術直後からのリハビリテーションは、運動耐性容能、心機能、QOLの改善に必須なものであり、疼痛コントロールのためのアセスメントが重要である。特にリハビリテーション開始直後に十分に鎮痛し、動くことへの恐怖感を患者に持たせないことが有効であると言える。

### 3. 唾液中バイオマーカーと疼痛スコアの関係

唾液中CgA濃度と疼痛スコアに関連性について考察すると、研究結果では、同じ測定ポイント間での統計的に有意な相関は認めなかった。一方時間軸を変え、先行するCgAと後発する疼痛に関連性があるかをみると、術後1日目のCgAと術後2日目の疼痛スコア、術後2日目のCgAと術後3日目の疼痛スコアにそれぞれ相関を認め、CgA濃度が翌日の疼痛スケールに正の相関を認めた。また、手術直後のCgA濃度が術後2日目の疼痛スケールと相関を示し、本分析で最も高い相関係数である $rs=0.89$ を認めた。一方、先行する疼痛と後続するCgAの関連性に

ついては、疼痛スコアが後続するCgA濃度と相関する組み合わせは無かった。

疼痛によるストレスと唾液CgA濃度に関する研究では、米山ら(2013)は、慢性疼痛と急性疼痛という身体的ストレスを加えたラットの唾液中CgA濃度の変化を測定している。この結果、慢性疼痛はCgAが有意に上昇したのに対して、急性疼痛では上昇しなかった。この違いに対して米山は、慢性痛と急性痛の違いに着目し、急性痛は精神的ストレスよりも身体的ストレスの要素が大きいため、急性痛では唾液CgAは増加しなかったと考察している。本研究では、「慢性疼痛があること」を研究協力者の除外基準としているので、研究協力者らが訴えた疼痛は、手術操作による疼痛と言える。米山らの研究は、ラットを対象とし、本研究の人間を対象とした結果に直接的に連結することはできないが、ある時点で加わった疼痛ストレスが、すぐに唾液中CgA濃度に反映するわけではないことは共通する結果であった。

これらのことから、疼痛ストレスによる唾液中CgA濃度と疼痛スコアの関係は、CgAが先行して上昇し、後発して患者が知覚する疼痛が出現すると考えられる。疼痛スコア平均値の最高点は、術直後の測定ポイントであったが、術後1日目以降に患者が知覚する疼痛は、遡った時点の唾液中CgA濃度が関係していると言える。

一方、コルチゾール濃度と疼痛スコアの関係性は、各測定ポイント間のどの組み合わせも有意な相関を認めなかった。

本研究と研究協力者が受ける臓器と疾患が異なるが、全身麻酔下で婦人科手術を受ける患者を対象にGauter-Fleckenstein他(2007)は、状態不安尺度(STAI-X1)とコルチゾール濃度を用いて主観的ストレスと客観的ストレス指標との関係を調査している。その結果、STAI-X1とコルチゾールの変動には関連が無かったとしており、主観的ストレスを測定するスケールに違いがあるが、本研究とGauter-Fleckensteinら(2007)の研究は、同様の結果を得た。また、既述したLeeらの研究でも侵襲をとまなう治療ストレスによって唾液中CgA濃度は上昇したが、コルチゾール濃度は上昇しなかったという結果が得られた。Leeらの結果と本研究結果も同じ

結果であり、中根 (1999) が身体ストレスにコルチゾール濃度は反応し、精神的ストレスにCgA濃度が反応するという主張を裏付けるものとなった。

#### 4. 看護への示唆

本研究結果では、翌日以降に患者が知覚する疼痛は、遡った時点の精神的ストレスが関与していた。また、術後早期に強い疼痛を感じる患者は、その後も疼痛を訴え続ける特徴であった。これらのことから、疼痛による恐怖や不安が、翌日以降の疼痛を引き起こすことが生理学的側面からも裏付けられたと言える。このため、特に術後経過日数の浅い時期に十分に疼痛に関する看護ケアを行うことは、その後の疼痛を和らげることに寄与すると示唆される。

### VIII. 結 論

本研究では、周手術期におけるストレスによる身体反応の指標としてバイオマーカーを用い、またストレスの主観的指標として疼痛を用い、両者の関係を明らかにすることを目的に研究を行った。この結果、患者の不安に対して特異的に反応するとされるCgAは、ストレスに対する患者の主観的反応である疼痛に対して時間的に先行して上昇する関係にあった。一方、身体的ストレスへの反応性が高いコルチゾールと疼痛の変動には、関係がなかった。

この結果から、周手術期の精神的ストレスの強さがCgAの上昇として現れ、精神的ストレスは周手術期患者の疼痛を増強したと考えられる。このため、特に術後経過日数の浅い時期に十分に疼痛に関する看護ケアを行うことは、その後の疼痛を和らげることに寄与すると示唆される。

### IX. 研究の限界

本研究は、データ数の少なさによる結果の不安定さがあり、今後追加した研究が必要である。また、研究協力者の鎮痛薬の使用状況や術後リハビリテーションに関するデータと合わせた分析が必要である。

### X. 謝 辞

本研究を実施するにあたり、心臓血管手術という大きな手術での入院中にも関わらず、本研究にご協力頂いた患者さまとご家族様に深く感謝申し上げます。

また研究実施に際し、多大なご協力を賜った、近森会近森病院ハートセンター長の入江博之先生をはじめ病院関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。

#### <引用参考文献>

- Fries E.Hesse J.Hellhammer J et al (2005). A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology, 30(10), 1010-1016.
- Gauter-Fleckenstein B.Kaviani R.Weiss C et al (2007). Perioperative patient management. Evaluation of subjective stress and demands of patients undergoing elective gynaecological surgery. Anaesthesist, 56(6), 562-70.
- Hyo Jin Lee.Deuk Soo Hwang.Seong Keun Wang.Ik et al (2011). Early assessment of delirium in elderly patients after hip surgery. Psychiatry Investig, 8(4), 340-7.
- 石田肇 (1983). リハビリテーション医学, p173-174. 東京, 医学書院.
- 池田光徳. 井上正隆 (2015). バイオマーカー測定における唾液の有用性. 高知県立大学紀要, 64, 73-83.
- 井上正隆. 山田覚 (2013). クリティカルケア看護学研究におけるサンプルサイズとリッカート尺度の質問紙方式の関係. 高知女子大学看護学会誌, 39(1), 17-25.
- 井澤修平. 鈴木克彦. (2007). 唾液中コルチゾールの測定キットの比較 -唾液中・血漿中コルチゾールの相関ならびに測定法間の比較-. 日本補完代替医療学会誌, 4, 113-118.
- Kunz-Ebrecht SR.Kirschbaum C.Steptoe A (2004). Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. Soc Sci Med, 58, 1523-1530.
- Lundberg U.Hellstrom B. (2002). Workload and morning salivary cortisol in women. Work

- Stress, 16. 356-363.
- 南裕子・太田喜久子・内布敦子他 (2011). 高度実践看護師制度の確立に向けてーグローバルスタンダードからの提言ー. 日本学術会議健康日本学術会議 健康・生活科学委員会看護学分科会, 1-19.
- 長澤美佐子・北井朋美・中村美知子他 (2002). 手術を受ける患者の術前後における不安の変化ーSTAI (日本語版) を用いてー. 山梨医科大学紀要, 19. 97-100.
- 中根英樹 (1999). 新規精神的ストレス指標としての唾液中クロモグラニンA. 豊田中央研究所R&Dレビュー, 34(3).
- O'Connor DT.Klein RL.Thureson-Klein AK.et al (1991). localization and stoichiometry in large dense core catecholamine storage vesicles from sympathetic nerve. Brain Res, 567 (2), 188-196.
- 小木美恵子・金光滉一 (2012). 唾液中Chromogranin Aのストレスマーカーとしての有用性. 映像情報メディア学会技術報告, 36(52), 25-28.
- Rohleder N.Joksimovic L.Wolf JM.Kirschbaum C (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-Inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 55745-55751.
- Rosen JE.Lawrence RG.Bouchard M.et al (2013). Massage for perioperative pain and anxiety in placement of vascular access devices. Adv Mind Body Med, Winter, 27(1), 12-23.
- 斎藤祐子・寺島美貴・小林一二美他 (2005). 入院患者の術前オリエンテーションの検討ー情報提供内容と方法についての質問紙調査よりー. 日本手術医学会誌, 26(1), 76-78.
- Schulz P.Kirschbaum C.Prussner J.Hellhammer D (1998). Increased free cortisol secretion after awakening in chronically stressed individuals due to work overload. Stress Med, 14, 91-97.
- 篠原清美・及川順子 (2006). 整形外科手術患者の術後不安の変化ー術後離床期・退院前・退院後の比較. 第37回看護学会論文集成人看護 I 58-60.
- Steptoe A.Cropley M. Griffith J et al (2000). Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. Psychosom Med, 62(2), 286-292.
- 対馬栄輝 (2007). SPSSで学ぶ医療系データ解析, 152-153, 東京, 東京図書.
- 米山早苗・砂川正隆・本田豊 (2013). 急性および慢性痛発現時のストレスマーカーとしての唾液クロモグラニンAの分泌動態. 昭和学士会誌, 3(2), 85-90.